FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1943 N° 13

LA VITAMINE PP

SON ACTION DANS LE DELIRIUM TREMENS ET LES PSYCHOSES ALCOOLIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Alfred BEAULATON

Né à Saint-Eloy-les-Mines

le 3 Mars 1914

Président : M. GELMA, Professeur

CLERMONT-FERRAND

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1943 N° 43

LA VITAMINE PP

SON ACTION DANS LE DELIRIUM TREMENS ET LES PSYCHOSES ALCOOLIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Alfred BEAULATON

Né à Saint-Eloy-les-Mines

le 3 Mars 1914

Président : M. GELMA, Professeur

CLERMONT-FERRAND

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. A. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur	P. ROHMER ✻ ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. AMBARD ✻ ✪ I.
Embryologie et Tératologie	ANCEL ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ✪ I.
Histologie	N.
Clinique O. R. L.	N.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale	FONTAINE ✪ A.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ✪ I.
Clinique d'obstétrique et maladie des femmes	KELLER ✻ ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Physiologie	N.
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN O. ✻ ✪ I.
Hydrologie et Climatologie	VAUCHER ✻ ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale B	WEISS ✻ ✪ A.
Clinique médicale A	N.
Anatomie pathologique	N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. ARON ✻ ✪ I.
Anatomie	BELLOCQ ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	GÉRY ✪ I.
Clinique médicale A	HANNS O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiâtrique	GELMA ✻ ✪ I.

CHARGÉS DE COURS ET AGRÉGÉS

MM. CALLOT.
KAYSER ✪ A.
ROMEY O. ✻ ✪ A.
TULASNE.

Mlle ACHARD.
MM. KLEIN.
REISS ✪ A.
SACREZ.
GINGLINGER.

MM. HUMBERT ✻ ✪ A.
WARTER.
THIVOLLE ✪ A.
E. FORSTER.
MEYER Paul.

CHARGÉ D'UN COURS COMPLÉMENTAIRE

M. ROEDERER ✪ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAVIGNY ✻ ✪ I.
LERICHE O. ✻ ✪ I.

MM. SCHAFFER ✻ ✪ I.
WEILL ✻ ✪ I.

MM. BOUIN ✻ ✪ I.
REEB ✪ I.
STOLZ ✻ ✪ I.

AGRÉGÉS LIBRES

M. SIMON ✻ ✪ A.

M. KREISS ✪ A.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MES PARENTS

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

A MA FEMME, A MA FILLE

A MON COUSIN, LE DOCTEUR FERNAND GANET

A MA TANTE, A MON ONCLE

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur GELMA

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE PSYCHIATRIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre Jury de thèse. Il nous a guidé dans notre travail. Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Notre Jury de Thèse

Respectueux hommages.

A Monsieur le Professeur BÉRARD

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
CHIRURGIEN DES HOPITAUX

En témoignage de notre reconnaissance pour la grande bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service de Grange-Blanche et au Centre Anticancéreux. Nous tenons à le remercier et à l'assurer de notre vive admiration et de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur F. ARLOING

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE ET BACTÉRIOLOGIE

Il fut pour nous le Patron aimé et vénéré. Durant trois années passées à ses côtés, nous avons apprécié sa bonté, sa noblesse, son dévouement, l'affabilité de son caractère. Nous avons apprécié également la richesse illimitée de son savoir aussi bien dans la dignité professorale que dans l'intimité des conversations et des promenades à travers ce Lyon qu'il connaît si bien. Nous tenons à lui assurer notre très respectueuse et très affectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. JOSSERAND

MÉDECIN DES HOPITAUX

La bienveillance et la sympathie qu'il nous a toujours témoignées, nous furent une aide précieuse dans nos études .Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur M. HENRY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE LYON
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE

Qui nous aida de son exemple, de ses encouragements, de ses conseils dès le début de nos études. Nous sommes heureux de lui redire notre gratitude et notre amitié respectueuse.

A Notre Maitre

Monsieur Auguste LUMIÈRE

GRAND OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Nous avons eu le grand honneur de travailler à ses côtés pendant trois années. Nous avons pu apprécier l'Homme et le Savant. Pour nous, il fut un Maître. Il trouvera ici l'hommage de notre reconnaissance et de notre profond et très respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur P. VIGNE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DIRECTEUR HONORAIRE DU BUREAU MUNICIPAL D'HYGIÈNE DE LYON

RÉDACTEUR EN CHEF DE « L'AVENIR MÉDICAL »

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse affection pour l'accueil toujours aimable qu'il nous a réservé.

A Monsieur le Docteur QUIQUANDON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHARGÉ DU COURS DE CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Nous devons beaucoup à son enseignement précis et vivant. Nous lui devons beaucoup aussi pour la grande bonté qu'il a toujours eue à notre égard. Il a bien voulu nous confier ce travail et nous aider à sa réalisation. Nous lui sommes profondément reconnaissant et nous le prions de trouver ici l'expression de notre très sincère et respectueuse gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

DE L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE DE CLERMONT

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

AVANT-PROPOS

Avant même de franchir les portes de la Médecine, nous étions frappés des méfaits de l'alcool soit par ce que montrait la vie courante, soit par la littérature. Rien n'est émouvant, par exemple, comme la lecture de l'Assommoir. Au fur et à mesure de nos études et surtout au cours de notre stage dans le service de neuro-psychiâtrie de l'Hôpital Général, nous avons touché du doigt ces ravages causés par cette intoxication et nous avons été impressionné par leur ampleur, car cette fréquentation d'un service de psychiâtrie s'effectuait immédiatement après la guerre, génératrice, entre autres maux, de psychoses de toutes sortes, alcooliques en particulier.

Aussi lorsque notre Maître, Monsieur le Professeur QUIQUANDON, nous eut proposé d'étudier les effets thérapeutiques de la vitamine PP sur ces psychoses, nous avons accepté avec empressement et avec l'espoir de trouver là une nouvelle arme contre l'alcoolisme.

Nous tenons à remercier notre Maître, le Docteur QUIQUANDON qui nous a toujours accueilli dans son service avec la plus aimable bienveillance. Il fut notre premier guide dans la psychiâtrie qui auparavant nous apparaissait comme une science aride et rébarbative. Non seulement nous avons bénéficié de son enseignement à la fois pratique et recherché, mais encore nous apprîmes de lui à aimer cette spécialité. Nous sommes heureux de lui dire ici toute notre gratitude et notre attachement.

INTRODUCTION

L'alimentation de l'immense majorité de la population française, était avant 1940, parfaitement équilibrée au point de vue qualitatif. Depuis 1941, l'alimentation de la fraction citadine ne s'est pas améliorée ni quantitativement, ni qualitativement, c'est pourquoi on a vu apparaître depuis cette date un certain nombre d'avitaminoses, leur nombre ne fait que grandir. C'est dire toute l'importance qu'ont pris les vitamines, en particulier la vitamine P.P. car si la pellagre était autrefois une curiosité rarissime, depuis l'été 1941 de nombreux cas de cette maladie ont été diagnostiqués.

En outre, beaucoup d'états morbides apparaissent comme des avitaminoses PP frustes :

Ce sont les syndromes dépressifs survenant chez des sujets alcooliques, le delirium tremens et les épisodes de confusion mentale chez les éthyliques.

C'est à cette série de troubles que nous nous sommes intéressés plus particulièrement, recherchant quelle était sur eux l'action de la vitamine PP.

Au moment où nous avons conçu ce travail, dans le deuxième semestre de 1940, nous avons assisté à une extension considérable de ces accidents éthyliques. A cette époque, en effet, la population ressentait déjà les restrictions alimentaires, alors que l'alcool abondait encore. Trop de gens croyaient puiser dans l'alcool ce qui manquait à leur régime restreint et carencé.

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre Premier

HISTORIQUE

1° *Histoire résumée de la pellagre.*

La carence en vitamine PP, la pellagre est restée mystérieuse jusqu'à ces dernières années. Elle était connue tout autour du bassin méditerranéen comme la maladie des mangeurs de maïs pauvrement nourris. Elle se retrouvait en Amérique tropicale et prenait aux Etats-Unis une grande importance à la faveur des intoxications alcoolique et barbiturique.

Les troubles pathologiques liés à l'avitaminose nicotique étaient de connaissance populaire fort ancienne. Frapolli cite une ordonnance de 1578 relative à l'admission au Grand Hôpital de Milan de malades atteints de « pellarella ». Ailleurs, cette maladie était connue sous le nom de « mal de la Rose ».

C'est Gaspar Casal, d'Oviedo, qui en 1730 fit la première description clinique de ce « Mal de la Rose », description révélée aux médecins français en 1755 par Jacques Thierry, médecin de l'Ambassade française à Madrid.

En France, la maladie restait peu connue. Les premières communications du médecin landais, Jean Hameau, en 1818 avaient surtout attiré l'attention sur les lésions cutanées de la pellagre. C'est Brierre de Boismont qui revenant d'Italie, lut en Novembre 1830 à l'Académie des Sciences un mémoire sur la folie pellagreuse.

Dès le milieu du XIX^{e} siècle, la pellagre est admirablement bien décrite au point de vue clinique. A cette époque, trois ouvrages font le point de la question : ceux de Roussel, de Landouzy (de Reims), de Billod.

Tandis que se fondait la clinique de la pellagre, l'étiologie demeurait mystérieuse. Les théories les plus diverses ont été émises : intoxication par le maïs, mauvaise alimentation, carences en potasse, en

protides, en lipides. L'étiologie et la pathogénie de la pellagre sont restées obscures jusqu'à ces dernières années, et les traités et les rapports les plus récents (J. NITZULESCU, *Congrès Français de Médecine*, 1938) les donnaient encore comme non élucidées.

Les rapports entre la pellagre et l'alcoolisme chronique étaient connus depuis longtemps. Les plus vieilles observations, celles de STRAMBIO (1774), de GUITRAC (1841) consignent expressément l'existence d'un alcoolisme chronique chez certains pellagreux. Ensuite un grand nombre d'auteurs ont signalé ces rapports.

Mais le rôle joué par l'anicotinose dans le delirium tremens et les psychoses alcooliques n'a été mis en évidence que ces toutes dernières années par les auteurs américains : SHATTUCK, MINOT, STRAUSS, COWGILL, JOLIFFE et surtout par Mrs VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et KLOTZ qui ont étudié le rôle complexe de l'alcool et de l'avitaminose PP dans les démencés alcooliques.

2° *Historique de l'acide nicotique.*

En 1867, le chimiste allemand HUBER séparait et identifiait l'acide nicotinique à partir des produits d'hydrolyse de la nicotine. Au cours des 70 années qui vont suivre, l'acide nicotinique va suivre son histoire propre, tout à fait indépendante de la pellagre et c'est seulement en 1939 que deux courants de recherches, en apparence indépendants, vont se joindre pour aboutir à la découverte des propriétés antipellagreuses de l'acide nicotinique.

En 1912, SUZUKI, SHIMAMURA et ODAKE, isolaient de nouveau l'acide nicotinique à partir des polissures de riz et en 1913 FUNK, cherchant à isoler la vitamine antinévritique, aboutit à l'acide nicotinique. Il obtenait aussi cette substance à partir de la levure.

WARBURG et CHRISTIAN, faisant des travaux sur le mécanisme intime de la vie cellulaire, découvrent en 1932 le coferment de l'oxydation de l'acide hexose-monophosphorique. En 1935, ils l'obtiennent à l'état pur et il devient la codéshydrogénase II. Ils établissent sa constitution et montrent qu'il renferme l'amide de l'acide nicotinique.

EULER *et* SCHLENK, d'une part, WARBURG et CHRISTIAN, d'autre part, reconnaissent l'analogie de constitution du coferment de WARBURG et de la Cozymase — découverte en 1906 — et montrent que celle-ci renferme de la nicotinamide.

Dès 1935, le rôle de premier plan joué dans la physiologie de la cellule par la nicotinamide en tant que partie constitutive des coenzymes I et II est donc reconnue.

En 1917, un facteur de croissance thermolabile avait été reconnu nécessaire pour le développement du Bacille de Pfeiffer ; en 1921, THJOTTA et AVERY nomme celui-ci, facteur « V » (vitamin-like).

En 1936, LWOFF identifie ce facteur V aux coenzymes I et II.

3° *Historique de l'amide nicotinique.*

L'auteur polonais FUNK, en 1912, considérait la pellagre comme une avitaminose hypothétique. Mais l'identification de la vitamine antipellagreuse à l'acide nicotinique fut l'œuvre de GOLDBERGER et ses collaborateurs, entre autres WHEELER et TANNER.

Ceux-ci commencèrent leurs travaux au printemps de 1914 ; à la suite d'un labeur patient, de nombreuses expériences, ils établirent en 1920 que le manque d'une vitamine particulière pourrait être l'une des causes de la pellagre et en 1922, ils identifient la blacktongue du chien à la pellagre et démontrent que les protéïnes n'interviennent pas dans la maladie et que l'ingestion de viande la guérit ; de même, ils constatent l'efficacité de la levure de bière.

« Considérant, — écrivent GOLDBERGER et TANNER en 1925 — la quantité relativement faible de protéïnes apportée par la dose efficace de levure, il semble que tout se passe comme si le facteur jusqu'ici non reconnu prévenant la pellagre — que nous appelons maintenant *facteur PP* — soit capable de prévenir la maladie sans aucune ou seulement avec une très faible coopération du facteur protéinique du régime ».

Tel est l'acte de naissance du facteur PP. « Pellagra Preventive Factor ».

L'acide nicotinique était connu depuis longtemps, cependant il a fallu 12 années pour que lui soit identifié la vitamine antipellagreuse. Ce qui compliqua la tâche, en effet, était l'intrication de la vitamine PP avec l'ensemble du problème des vitamines du groupe B.

C'est en Septembre 1937, qu'ELVEHJEM, MADDEN, STRONG et WOOLEY annoncent l'action curatrice de l'acide nicotinique vis-à-vis de la blacktongue et l'isolement de l'acide et de l'amide nicotinique à partir du foie et c'est en Novembre de la même année que SPIES, COOPER et BLANKENHORN guérissent la pellagre avec l'acide nicotinique.

L'acide nicotinique représente donc le facteur PP de GOLDBERGER et TANNER. En fait, le facteur PP fonctionne dans la cellule sous forme de nicotinamide.

C'est donc l'amide de l'acide nicotinique qui représente la vitamine PP.

C'est à dessein que nous avons étudié séparément l'historique de la pellagre, de l'acide et de l'amide nicotiniques, parce que les recherches sur chacune de ces questions se sont poursuivies séparément et ce n'est qu'en 1937 qu'elles ont fait leur jonction et qu'on a compris les rapports les reliant entre elles.

Chapitre Deuxième

CHIMIE DE L'ACIDE ET DE L'AMIDE NICOTINIQUES

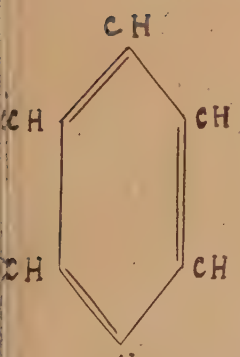
En 1867, Huber a obtenu l'acide nicotinique ou acide pyridine β carboxylique à partir de la nicotine ; cet alcaloïde du tabac est cependant totalement dépourvu d'activité vitaminique PP.

L'acide nicotinique se présente sous forme d'aiguilles incolores, facilement solubles dans l'eau bouillante, peu solubles dans l'eau froide, ainsi que dans l'alcool à froid. Il peut être chauffé à 135° pendant plusieurs heures sans subir d'altération. C'est l'une des vitamines les plus résistantes aux agents chimiques et physiques.

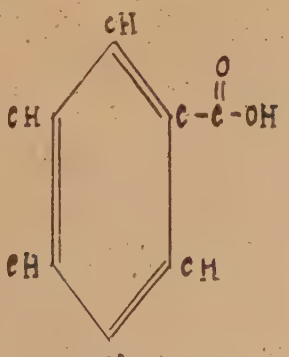
Actuellement, l'acide nicotinique est préparé industriellement par hydrolyse de la nicotine.

L'amide de l'acide nicotinique se présente également sous forme d'aiguilles incolores solubles dans l'eau ; on l'obtient par l'action de l'ammoniaque sur le méthylester de l'acide nicotinique en solution méthylique.

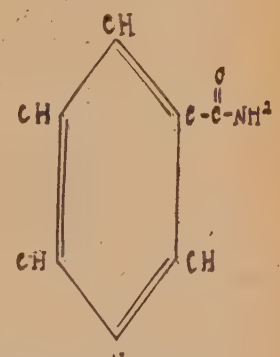
Par hydrolyse acide, la nicotinamide donne de l'acide nicotinique.



Pyridine



Acide Nicotinique



Amide Nicotinique

La vitamine PP ne joue un rôle actif que combiné à l'état de nicotinamide sous la forme des coenzymes I et II. C'est donc la nicotinamide qui constitue la véritable vitamine PP. Cependant, d'autres

substances peuvent la remplacer mais pour autant semble-t-il, que l'organisme puisse les transformer en nicotinamide. Cela est certainement le cas pour l'acide nicotinique.

Ces substances diverses possèdent la propriété anti-pellagreuse parce que toutes possèdent un groupement nicotinique et il semble que le rôle biologique essentiel soit joué par l'azote trivalent du noyau pyridinique des vitamines nicotiniques.

Rappelons que le noyau pyridinique caractéristique des vitamines nicotiniques fait également partie de la constitution de la pyridoxine ou vitamine B.

L'analogie entre vitamine du groupe B et du groupe PP, n'est pas seulement chimique, elle se retrouve en clinique.

Dans l'organisme animal, il semble que presque toute la vitamine PP soit combinée sous la forme des coenzymes I et II. La carence en acide nicotinique entraîne une carence en coenzymes.

Les Coenzymes I (coenzyme de Harden et Young = cozymase = diphosphopyridinonucléotide) et II (coferment de Warburg = triphosphopyridinonucléotide) sont constitués par l'association d'un nucléotide purique et d'un nucléotide pyridinique.

La formule de la cozymase montre bien que l'amide nicotinique en est un constituant essentiel.

Ces codeshydrogénases sont des constituants fondamentaux de la substance vivante, et on ne peut, à l'heure actuelle, concevoir des organismes qui en sont dépourvus. Ce sont des « métabolites essentiels » au sens de Fildes, c'est-à-dire des substances nécessaires à la vie.

LA VITAMINE PP ET SES DÉRIVÉS DANS LE SANG

1° A l'état normal.

Divers auteurs ont tenté de doser la nicotinamide du sang par des méthodes chimiques. La plupart de ces auteurs n'ont pratiqué de dosages que sur un nombre trop restreint de sujets, aussi les résultats qu'ils ont obtenus sont trop variables pour qu'il soit possible d'en tenir compte.

Au contraire, QUERIDO, LWOFF et LATASTE ont pratiqué leur dosage dans le sang avec le test Proteus vulgaris sur plus de 180 sujets normaux ou atteints d'affections diverses.

Ce sont les résultats de ces dosages que nous allons étudier ici :

La nicotinamide du sang est presque entièrement contenue dans les hématies ; le plasma n'en renferme que 0,002 à 0,003 mgr (2 à 3 γ) pour 100 cc, alors que 100 cc d'hématies en contiennent environ 1,6 à 2 mgr. La nicotinamidémie normale, moyenne, qui sera toujours exprimée en mgr pour 100 cc de sang est de 0,80.

Toutefois des valeurs plus élevées ont été observées, qui peuvent aller jusqu'à 0,95 et même 1,2. Les chiffres compris entre 0,7 et 0,6 mgr, doivent être considérés comme correspondant à la nicotinamidémie d'alarme. Enfin, les chiffres inférieurs à 0,6 peuvent être regardés comme pathologiques. Le minimum observé a été de 0,35 dans le cas d'ictère grave et chez des femmes gravides.

Notons en passant, que la nicotinamidémie chez les femmes gravides a fait l'objet d'une étude particulière de LWOFF, QUERIDO, DIGONNET et Mlle GARNIER. Il résulte de cette étude que la grossesse provoque sur le métalolisme de la nicotinamide un abaissement fréquent et parfois considérable, soit du fait des vomissements de la femme, soit du fait de la consommation propre du fœtus. Cette hyponicotinamidémie peut être également la manifestation d'une multicarence.

2° Chez les organismes carencés en Vitamines PP.

La blacktongue et la pellagre étant provoquées par un manque de vitamines PP, on doit s'attendre à ce que les tissus et les organes des animaux présentant les symptomes de ces maladies montrent une teneur anormalement basse en nicotinamide et en coenzyme I et II. Les dosages ont porté sur 3 substances ou groupes de substances :

a) l'ensemble des coenzymes I et II dosés sous forme de facteur V par le test Hemophilus parainfluenzae.

b) Le coenzyme I (cozymase) dosé au moyen du test fermentation de la levure.

c) La nicotinamide dosée par le test Proteus.

Les premières recherches ont porté sur le sang dont la teneur en vitamines reflète en général assez bien l'état de l'organisme. Le résultat de ces recherches en ce qui concerne la vitamine PP furent décevants ; elles montrèrent en effet, que le sang de chien atteint de black-tongue et de l'homme atteint de la pellagre possède une teneur normale en coenzymes I et II. La nicotinamidémie de l'homme atteint de pellagre est normale. Ces recherches sont surtout de KOHN, 1938 ; KLEIN et DANN, 1939.

Nous allons résumer les différents résultats concernant ces dosages en un tableau :

Coenzyme I + Coenzyme II (Facteur V)			
	Normal	Carencé	
CHIEN :			
Hématies	9,1	8,9	
Foie	45	15	
Mussle	40	27	
Cerveau, Rein, Pancréas		Pas de changement	
HOMME :			
Hématies	6 mgr.	4 à 10 mgr.	
Coenzyme I (Cozymase)			
		Carence légère	Carence grave
CHIEN :			
Sang	6,1	6,6	6,0
Rein	100	107	113
Foie	118	65	71,4
Gastrocnémien	49	42,7	29,5
PORC :			
Rein		Pas de changement.	
Foie		Diminution de 50 %	
Muscle		Diminution de 87 %	
Nicotinamide			
HOMME :			
Sang	0,81	0,85	
Urine	3 à 4 mgr. p. j.	0,5 mgr. p. j.	

Les recherches sur la teneur des divers organes en coenzymes I et II ont montré que tandis que chez les animaux carencés, le rein, le pancréas, le cerveau conservaient une valeur normale, le foie et le muscle donnaient des chiffres très diminués. Le degré de diminution varie avec la carence et peut atteindre 50 % pour le foie et jusqu'à 87 % pour le muscle.

Pour tenter d'expliquer cette différence de teneur en vitamines PP, entre ces deux groupes de tissus, sang, cerveau, rein, pancréas, d'une part, et foie et muscle d'autre part, deux hypothèses peuvent être envisagées :

a) Seuls les coenzymes I et II du foie et du muscle sont « usés » au cours des processus du métabolisme.

b) Les coenzymes I et II des divers tissus subissent une « usure » tout comme ceux du foie et du muscle mais leur valeur se maintient constante aux dépens des coenzymes hépatiques et musculaires.

Le foie semble jouer un rôle de premier plan dans le métabolisme de la nicotinamide. D'ailleurs, des chiffres très bas de nicotinamidémie ont été observés régulièrement au cours des ictères graves.

En conclusion :

1° Chez les pellagreux, la concentration du sang en nicotinamide, en coenzymes I et II (facteur V) et en coenzyme I (cozymase) reste normale.

Il en est de même pour le chien atteint de black-tongue en ce qui concerne le facteur V et la cozymase.

2° Chez le chien carencé, la teneur du cerveau, du rein et du pancréas en coenzymes I et II reste normale.

3° La concentration en facteur V et en cozymase du foie et du muscle est considérablement réduite chez le chien atteint de black-tongue et chez le porc atteint de pellagre.

3° Dans le Delirium.

Nous n'avons pu malheureusement faire pratiquer le dosage de la nicotinamide chez nos malades. De plus, nous n'avons pu trouver de travaux se rapportant à cette question.

LA VITAMINE PP ET SES DÉRIVÉS DANS L'URINE

Nous n'en dirons qu'un mot, car il n'y a pas de méthode pratique de dosages et il n'y a pas identité parfaite entre les résultats obtenus par les différents auteurs.

a) L'excrétion nicotinique urinaire normale.

Le dosage se pratique sur l'urine de 24 heures après hydrolyse.

Pour l'homme normal, au régime mixte, les chiffres maximum oscillent entre 4 et 10 mgr. Le maximum moyen étant voisin de 5 à 6 mgr. Quant à la valeur inférieure normale, elle oscille entre 2,5 et 4,3 mgr. Bien entendu la valeur de l'excrétion nicotinique urinaire varie avec le régime du sujet.

b) L'excrétion nicotinique urinaire chez les sujets déficients en vitamines PP.

Les premières recherches à ce sujet ont été faites en 1938 par Vilter, Spies et Mathewa. A l'aide de réaction colorée, ils ont constaté la présence d'acide nicotinique dans l'urine chez des sujets normaux à un régime normal équilibré et son absence chez des sujets à un régime sans nicotinamide et chez les pellagreux. En 1939, Harris montrait que chez le cobaye — lequel a besoin d'acide nicotinique — l'excrétion urinaire diminue beaucoup après la 3e semaine au régime carencé, en même temps que le poids de l'animal commence à baisser et l'excrétion nicotinique urinaire tombe « virtuellement » à zéro vers le 24e jour ; l'animal meurt après 4 à 5 semaines de régime.

Chez l'homme, des faits du même ordre ont été retrouvés.

En 1941, Hüllstrung et Steitz ont constaté des valeurs assez basses de l'excrétion nicotinique urinaire chez des sujets soumis pendant 5 jours à un régime constitué par du thé, des oignons et du beurre.

Harris et Raymond ont trouvé également, dans les cas pathologiques, des chiffres inférieurs à la moyenne : 2,25 chez un malade atteint d'« anoréxie nerveuse », 2,4 à 2,7 chez deux malades atteints de pellagre fruste.

Justin Besançon, dans un cas de pellagre, a enregistré le chiffre de 0,5 mgr.

Lataste a opéré sur l'urine ayant subi l'hydrolyse acide, dosé l'acide nicotinique grâce au test Proteus. On appelle « coefficient de Lataste » le rapport :

$$\frac{\text{acide nicotinique total}}{\text{acide nicotinique libre}}$$

Il est en moyenne de 5,6 pour les sujets normaux.

— Ce rapport diminue, après ingestion de nicotinamide par suite de l'excrétion de l'acide ou de l'amide nicotiniques libres.

— Ce rapport augmente, chez des sujets à régime carencé par suite de la diminution de l'amide ou de l'acide nicotiniques libres.

Chez de tels sujets carencés (Sprue, pellagre), il peut atteindre 10 à 11.

c) L'excrétion urinaire nicotinique dans le delirium tremens.

Nous n'avons pu trouver de travaux relatifs à cette question. Nous mêmes n'avons pu obtenir de tels dosages.

Il y a lieu de supposer qu'elle est diminuée.

En conclusion :

1° Chez des sujets à régime normal, l'excrétion nicotinique urinaire est de 5 mgr correspondant à un coefficient de Lataste de 5,6.

2° Chez des sujets carencés en vitamine PP, l'excrétion urinaire diminue alors que le coefficient de Lataste augmente. Cette excrétion n'est cependant jamais nulle.

3° Chez des sujets auxquels on administre de l'acide nicotinique, il y a exagération de l'excrétion urinaire, donc abaissement du coefficient de Lataste.

CHAPITRE TROISIÈME

PATHOGÉNIE DES LÉSIONS DANS LES INTOXICATIONS ALCOOLIQUES

L'intoxication, aiguë ou chronique, par l'alcool se traduit essentiellement par l'atteinte du foie et du système nerveux central et périphérique et aussi, mais plus rarement, par l'atteinte du myocarde.

Parmi nos malades traités, nous n'avons eu aucun décès. Nous n'avons donc pu constater ces lésions. Cependant, leur manifestation clinique étant bien typique, nous sommes en droit de conclure que ces perturbations sont identiques à celles décrites classiquement par divers auteurs.

Quelles sont donc ces lésions et quel est le mécanisme de leur déclanchement ?

1° Il y a d'abord une insuffisance d'apport alimentaire en vitamines surtout en vitamines PP et B1.

Ce déséquilibre alimentaire provient soit du fait des restrictions actuelles, soit du fait de l'anorexie de l'éthylique, des deux, associés, le plus souvent.

En effet, les aliments les plus riches en vitamine PP sont le foie (17 mgr pour 110 gr.), les abats en général, le muscle des mammifères et celui des poissons (4,5 mgr pour 100 gr).

Ce sont des aliments bien rares et bien difficiles à se procurer et de plus, c'est précisément sur ce genre d'aliments que se manifeste l'anoréxie des hépatiques et des éthyliques.

Parmi les végétaux, les produits les plus riches en vitamine PP, l'avoine et l'orge mondé, ne sont vraiment pas de consommation humaine courante. Pourtant le rutabaga très facile à se procurer est un des légumes le plus riche en vitamine PP (2,12 mgr pour 100 gr.). Mais sa consommation n'est-elle pas restreinte du fait du peu de sapidité qu'elle offre ?

En somme, l'imprégné éthylique ne trouvera pas dans son alimentation la quantité de vitamine PP, nécessaire à son entretien, cette quantité étant fixée à 0,2 mgr par kg et par jour.

2° Il y a, ensuite chez lui, une insuffisance d'absorption des vitamines ingérées, conséquence inévitable des lésions de l'estomac et du foie.

Cette insuffisance d'absorption entrevue en 1920 par GOLDBERGER et WHEELER a été bien mise en évidence par MM. VILLARET, Justin BESANÇON et KLOTZ en 1936, étudiant le rôle du déséquilibre en vitamine B1 dans les polynévrites alcooliques.

Ces auteurs ont montré que chez de tels malades, il y a constamment et précocement une atteinte hépatique. Il s'agit d'une hépatite dégénérative dans laquelle l'élément cirrhogène est absent ou atténué.

Ils attribuent cette hépatite, comme l'avait d'ailleurs entrevu naguère HANOT et BOIX, à la gastrite atrophique qui l'accompagne généralement.

En faveur de leur conception sur l'origine dysmétabolique de cette hépatite, ils reproduisent deux faits expérimentaux :

D'une part, ils peuvent déterminer une hépatite graisseuse par avitaminose B1.

D'autre part, ils réussissent à reproduire cette même hépatite par l'ingestion de substances alcoolisées, celles-ci lésant la muqueuse et déséquilibrant le régime, alors que l'injection parentérale d'alcool ne donne aucun résultat.

Comme nous le voyons, ces travaux concernent l'influence de la vitamine B1 dans les polynévrites. Depuis, d'autres recherches ont eu pour but de dissocier les diverses manifestations de l'alcoolisme et on peut affirmer aujourd'hui que les troubles dysmétaboliques observés chez les éthyliques ne se limitent pas au seul déséquilibre nutritif en vitamine B1.

En particulier, c'est à une perturbation de l'équilibre nutritif en vitamine nicotinique qu'on tend à rattacher les psychopathies alcooliques et également les accidents cutanés pellagroïdes observés chez les éthyliques.

D'ailleurs, il existe une relation étroite entre avitaminose PP et B1. C'est en 1912 que SCHEPPART avait observé des symptômes de pellagre chez les béribériques, et d'autre part, les pellagreux montrent souvent des signes de déficience en vitamines du groupe B.

3° Il y a enfin une insuffisance d'utilisation, liée à l'atteinte des glandes endocrines.

On observe d'ailleurs des troubles endocriniens, au cours de l'éthylisme chronique.

Ces lésions des glandes à sécrétion interne ont été étudiées anatomiquement par MM. VILLARET, Justin BESANÇON, KLOTZ avec la collaboration de DELARUE.

Seul l'alcool ingéré est capable de produire ces lésions, les injections parentérales restent sans action.

Ainsi l'alcoolisme chronique par ingestion crée des troubles endocriniens.

On peut se demander alors si les troubles accentuent le déséquilibre en vitamine, ou si au contraire, l'avitaminose exerce une action nocive sur le système endocrinien.

Il est logique de penser que si l'alcool lèse les glandes à sécrétion interne, celles-ci ne sont plus capables d'assurer le métabolisme des vitamines.

En conclusion :

Il semble exister chez nos malades :

1° D'une part, *une insuffisance d'apport alimentaire en vitamine PP.*

2° D'autre part, *une insuffisance d'absorption des vitamines ingérées,* conséquence de la gastrite et de l'hépatite.

3° Enfin, *une insuffisance d'utilisation* liée à l'atteinte des glandes endocrines.

MODE D'ACTION DE LA VITAMINE PP

Nos malades sont donc déficients en vitamines PP. Or, l'amide nicotinique étant l'élément essentiel des coenzymes I et II, il s'ensuit que l'organisme qui en manque se trouve également carencé en coenzymes I et II.

En mettant à la disposition de l'organisme par un moyen quelconque la vitamine PP, ces coenzymes I et II peuvent alors se reformer.

TRAITEMENT

1° *Considérations générales :*

On emploie, en thérapeutique, les dérivés nicotiniques les plus simples et les plus actifs, à savoir l'acide ou l'amide nicotiniques.

L'acide a été le premier employé. Il détermine surtout à fortes doses d'importantes réactions vaso-motrices qui peuvent s'accompagner d'élévation de la température locale, et parfois de prurit.

C'est en raison de ces inconvénients, que l'amide nicotinique tend actuellement à être unanimement adopté.

C'est d'ailleurs le produit naturel de stockage de la vitamine nicotinique dans l'organisme, celui qu'on retrouve dans les extraits hépatiques, celui aussi qui figure dans la molécule de la cozymase.

La voie buccale est la meilleure voie d'administration. Il a été démontré que la vitamine nicotinique agit parfaitement par voie digestive, même dans les cas les plus graves. Mais on peut l'administrer par voie intramusculaire, sous-cutanée et même intraveineuse.

Pour la posologie, on doit tenir compte d'une notion essentielle, qu'il n'y a aucun danger d'hypervitaminose thérapeutique, la vitamine nicotinique étant dépourvue de toxicité aux doses utiles.

Les expériences de Klauss Unna ont montré que la dose limite compatible avec la vie était aux environs de 2 grammes par kilog, donc absolument hors de proportion avec les doses thérapeutiques usuelles.

On ne court donc pas le risque d'action toxique dans l'administration prolongée de la drogue, car il n'y a ni effet cumulatif, ni accoutumance.

Dans le traitement des avitaminoses nicotiniques, il est très important d'adapter la posologie à chaque indication clinique. Elle variera de 0 gr. 05 à 1 gr.

2° *Traitement du delerium et des autres psychoses alcooliques.*

La nicotinamide n'existe pas comme produit pharmaceutique courant, aussi avons-nous eu recours à une préparation spécialisée sous le nom de « Nicobion » livrée sous deux formes : ampoules de solution injectable de 10 cgr. et comprimés de 5 cgr. de nicotinamide. Chez nos malades atteints de delirium, nous avons employé en général, de 10 à 40 cgr. de Nicobion (1 à 4 ampoules), le plus souvent par voie intramusculaire). La voie buccale (par comprimés) étant souvent impossible à employer chez ces malades très agités.

Dans les autres accidents éthyliques délirants, c'est au contraire la voie buccale que nous avons le plus souvent utilisée, en donnant en moyenne de 20 à 30 cgr. (4 à 6 comprimés).

Ces doses ont toujours été réparties en 2 ou 3 prises dans la journée.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Toutes nos observations sont celles de malades reçus dans le Service de M. le Docteur QUIQUANDON à l'Hôpital Général de Clermont-Ferrand, en 1939, 1940, 1941, et nous avons comparé les résultats obtenus chez ces malades, d'une part entre le 1er Octobre 1939 et le 31 Juillet 1940, d'autre part entre le 1er Octobre 1940 et le 31 Juillet 1941.

Nous devons expliquer notre choix de ces dates : avant Octobre 1940 nous n'avions pas utilisé de vitamines PP. Après Juillet 1941, par suite de la loi du 23 Août 1940, le vin et les alcools, plus rares et plus difficiles à se procurer rendirent le delirium tremens à peu près inexistant.

En résumé :

Avant Octobre 1940 : pas de vitamine PP.

Après Juillet 1941 : pas de vin donc plus de delirium.

Nous comparerons donc les périodes :

Octobre 1939 — Juillet 1940

Octobre 1940 — Juillet 1941

a) Dans cette première période : Octobre 1939-Juillet 1940, il est entré à l'Hôpital Général :

3 délires aigus, d'origine alcoolique ;

15 cas de Delirium.

b) Dans cette deuxième période : Octobre 1940-Juillet 1941, il est entré :

11 délires aigus alcooliques ;

21 cas de Delirium.

Ne pouvant reproduire ici toutes ces observations, nous ne ferons état que de :

5 observations de Délires aigus alcooliques ;

7 observations de Delirium tremens ;

ces 12 malades ayant été traités par la vitamine PP. Mais dans nos conclusions, nous reviendrons sur l'ensemble de ces chiffres.

En outre, nous reproduirons quelques observations d'auteurs étrangers.

DÉLIRES AIGUS ALCOOLIQUES

Observation I

S..., 42 ans. Employé à la Banque de France.

Entrée à l'hôpital : le 15 Mars 1941. Envoyé par son médecin traitant avec le diagnostic de : « délire hallucinatoire chez un éthylique ».

A l'interrogatoire, on apprend qu'il est rentré de son travail, agité, anxieux, racontant que la veille, au cours de son travail il a été mordu par un des chiens qu'on lâche la nuit pour la garde de l'établissement et qu'il a été transporté à l'Hôtel-Dieu où un chirurgien, après lui avoir pratiqué l'amputation du bras, lui a greffé celui de son voisin. Le malade décrit sa vision de l'anesthésie avec précision et reste persuadé que son bras n'est pas le sien.

Il dit encore que des bohémiens l'ont empêché de dormir en lui chatouillant les pieds à l'aide d'un bâton muni de plumes à son extrémité et qu'il a été obligé d'aller chercher des voisins pour s'en débarrasser.

A l'examen : agitation, tremblement des doigts. L'examen somatique ne révèle rien d'anormal si ce n'est un météorisme abdominal avec légère ascite. Foie perçu dans les grandes inspirations.

Les réflexes cutanés et tendineux sont normaux.

Sang : le 17 Mars 1941. BW : négatif. Urée : 0 gr. 22.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Traitement : le lendemain de son arrivée, purge avec :

Sirop de nerprun.....
Eau de vie allemande..... aa 15 gr.

Du 15 au 20 Mars :

Chaque jour une injection sous-cutanée d'acide nicotinique à 10 cgr.

Du 15 Mars au 1er Avril :

16 injections sous-cutanées d'Hépatrol.

5 cgr. de calomel per os, chaque jour.

Le délire cesse dès les premiers jours, l'état général est meilleur, quitte le service le 3 Avril complètement guéri.

Observation II

D... Edouard, 42 ans. Caoutchoutier.

Entrée : le 19 Avril 1941.

Dans les antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels du malade, aucune affection notable.

De 1920 à 1932, il tient un restaurant dans l'Aisne et il consomme journellement, outre du vin rouge, 4 litres de bière.

De 1932 à 1936, il occupe diverses professions qui toutes l'incitent à boire. En somme, depuis 1920 et jusqu'à ces derniers temps, c'est en moyenne 4 litres de vin ou autres boissons alcoolisées qu'il absorbe quotidiennement.

En 1936, à la suite de déboires, il traverse une période d'asthénie, de mélancolie. C'est à cette date qu'il entre dans une entreprise de notre ville où il contracte sa maladie actuelle : travaillant à l'extérieur, il prend froid, ressent un point de côté. Son médecin traitant diagnostique une pleurite. Le malade reste 10 jours chez lui, mais le délire faisant son apparition, on l'envoie à l'Hôpital Général.

A son entrée : il est apyrétique, son état général est médiocre avec amaigrissement de 3 ou 4 kgs aux dires de la famille : désorientation dans le temps, mais pas dans l'espace.

Il a des hallucinations visuelles et auditives, il voit des gens autour de lui, qu'il désigne et compte d'un geste circulaire. Pour lui, ce sont surtout des Allemands qui veulent incendier l'usine. Il entend des orchestres par T.S.F. Le malade présente un tremblement des extrémités, une trémulation de la langue.

Appareil pulmonaire :

A la base droite, abolition des vibrations vocales, submatité, diminution du murmure vésiculaire.

Appareil cardio-vasculaire :

Pas de souffles orificiels.

T. A. : 12/8.

Tout le reste de l'examen somatique est négatif.

Sang : 21 Avril 1941. B.W. : négatif. Urée : 0 gr. 20.

Traitement : pendant 5 jours, injection sous-cutané d'acide nicotinique à 10 cgr.

Chaque jour, 1 ampoule Hépatrol injectable.

L'état délirant du sujet cesse dès le deuxième jour. Reprise de 2 kgs.

Le malade prolonge son séjour pour affermir les résultats obtenus et surveillance de son état pulmonaire.

Sortie le 17 Mai 1941.

Observation III

J... Antoine, 48 ans. Cultivateur.

Entrée : le 29 Avril 1941.

Le malade est amené par son médecin traitant avec le diagnostic de délire de persécution chez un éthylique.

Il est très réticent, ne veut, au premier abord ni se laisser examiner, ni interroger, mais peu à peu, il nous découvre son délire et nous apprend : « que sa fille entretient des relations coupables avec un colonel, et que devenant gênant, les deux amants décident de le conduire à l'hôpital pour s'en débarrasser ; d'ailleurs, il voyait bien que sa fille n'avait aucune affection pour lui, le soignant mal, ne lui préparant pas, ou lui préparant mal ses repas. » Il se plaint encore que ses voisins lui veulent du mal et ont cherché à l'empoisonner.

L'interrogatoire de la famille confirme le caractère délirant de ces allégations et fait savoir encore que notre malade buvait un verre d'eau-de-vie après le repas et 2 à 3 litres de vin par jour.

A l'examen : bon état général, gros tremblements des mains.

Réflexe rotulien : à gauche, aboli ; à droite, diminué.

Réflexe achillien diminué.

Réflexes tendineux des membres supérieurs : diminués.

Reflexes cutanés : normaux.

Sensibilité douloureuse exagérée avec léger retard de la perception. Parfois quelques crampes dans les mollets.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Sang : B. W. : négatif. Urée : 0,35 °/₀₀. Cholestérine : 1 gr. 78 °/₀₀.

Traitement : en raison des antécédents éthyliques du malade, on le traite d'abord par l'Hépatrol injectable.

Ac. nicotinique injectable : 15 injections.

Vers la 6e injection, le malade n'est plus délirant, ne fait plus allusion à sa fille et reconnaît qu'il prêtait à ses voisins des sentiments qu'ils n'avaient pas.

Cependant, par un interrogatoire plus poussé, on reconnaît que le

malade avait des tendances paranoïaques, c'est pourquoi on prolonge les injections d'ac. nicotinique auxquelles on adjoint 5 injections de Cardiazol.

Le malade quitte l'Hôpital le 31 Mai 1942.

Observation IV

F... Francisque, 43 ans. Employé à la Câblerie de Riom.

Entrée : le 10 Mai 1941.

Le malade était employé à la Câblerie de Riom jusqu'au 17 Janvier 1937, date à laquelle il a subi une amputation de la jambe gauche et une trépanation par suite d'un accident. Séjour de 3 mois à la Clinique, puis il rentre chez lui où il reste 3 mois sans travailler.

Il reprend son travail en 1939, mais s'adonne à la boisson, buvant environ 3 litres de vin par jour.

En Avril 1941, à la suite de libations plus copieuses, première crise éthylique caractérisée par de l'agitation, de la colère.

Depuis une quinzaine de jours le malade est soigné pour « coliques et crises de foie ».

A l'examen : le malade semble légèrement obnubilé, hyperémotif. il geint sans cesse, pleure dès qu'on lui parle, il voudrait prévenir sa femme et ce contre-temps le rend très malheureux. Le moindre malaise prend à ses yeux des proportions de grave maladie.

En somme, le malade nous apparait comme un éthylique chronique avec tendance dépressive.

Les réflexes cutanés, tendineux oculaires sont absolument normaux.

Le foie déborde de un travers de doigt. Il existe une diarrhée persistante.

Les examens de laboratoire montrent le 12 Mai :

Sang : B.W. : négatif. Uurée : 0,14.

Liquide C. R. : B.W. : négatif. Albumine : 0,26. Chlorures : 6,85 °/₀₀. Cytologie : 0, Elément 8 au mm³.

Traitement : acide nicotinique : 10 cgr.

1 injection sous-cutanée pendant 10 jours. Guérison complète. Le malade reste hyperémotif.

Quitte le service le 16 Juin 1941.

Observation V

M... Baptiste, 60 ans. Cultivateur journalier.

Entrée : le 30 Juin 1941.

Le malade, éthylique depuis longtemps, se présente avec un faciès un peu figé, anxieux, oppressé. Il a des idées de suicide, craint qu'on l'empoisonne. Il dit avoir un chancre dans le corps et fait des réponses à côté.

Quelques jours après son arrivée, il a des accès de fureur nécessitant son isolement, il crache avec un dégoût furieux la limonade qu'on lui donne disant qu'on veut le brûler ; par moment, il se croit poursuivi par des rats ou des punaises qu'il fait le geste d'écraser.

L'examen somatique est entièrement négatif. Tous les réflexes sont normaux.

Les examens de laboratoire pratiqués le 1er Juillet montrent :

Sang : B.W. : négatif. Urée : 0 gr. 35 °/₀₀.

Ponction lombaire : B.W. et Benjoin : réactions négatives. Albumine : 0 gr. 25 °/₀₀. Cytologie, 1, 2 élément au mm³. Sucre : 0,50 °/₀₀. Urée : 6 gr. 26 °/₀₀.

Traitement : on institue un traitement de choc par le Cardiazol qui, malgré plusieurs injections, ne donne aucun résultat : le malade reste furieux, brise tout, dégrade les murs de la chambre. On substitue au Cardiazol l'acide nicotinique en injections sous-cutanées. Dès la 3e injection, on assiste à une amélioration surprenante, le malade est remis en salle commune, son comportement apparaît normal, plus d'idées de suicide.

Le malade part tout à fait guéri, le 17 Septembre 1941, après avoir reçu 12 injections d'acide nicotinique.

DELIRIUM TREMENS

Observation VI

S... Jean, 48 ans. Aubergiste.

Entrée : le 2 Octobre 1940.

Le malade entre à l'Hôpital Général pour la quatrième fois. Il vient de La Bourboule, amené par sa femme. Il est très agité, délirant, cherchant des bêtes autour de lui ou par terre, et fait le geste de les jeter an loin. La nuit, toujours très agité, il se blesse sur le fer de son sommier ; gros tremblements de la langue et des extrémités.

Sang : B.W. : négatif. Urée : 0 gr. 60.

Traitement : acide nicotinique, pers os : 40 cgr. par jour. Hépacrine injectable. Ouabaïne per os.

Le calme revient au bout de 3 jours. On poursuit le traitement : acide nicotinique par la bouche jusqu'au 18 Octobre, date de sa sortie.

Observation VII

T... Ouvrier annamite.

Entrée : le 20 Octobre 1940.

Le malade est conduit dans un état d'agitation tel qu'il est nécessaire de le conduire au cabanon. Fait des mouvements désordonnés des bras et des jambes. Marche et court dans le cabanon. Pousse par moment des cris de terreur ou de stupéfaction. Semble éviter quelque chose sur le sol. Présente manifestement des hallucinations auditives et visuelles.

L'examen pratiqué le lendemain nous montre un état de maigreur important, gros tremblements des extrémités et trémulation de la langue.

Au point de vue digestif : foie perçu et douloureux.

L'examen des réflexes révèle des rotuliens vifs, les autres sont normaux.

Le sujet se plaint de crampes.

Traitement : dès son entrée : purge. Autohémothérapie que l'on a continué. Puis acide nicotinique injectable pendant 5 jours.

Le malade retrouve un comportement normal 3 jours après et quitte le service le 30 Octobre pour reprendre son travail au Camp du Dragon d'Or.

Observation VIII

S... François, 38 ans.

Entrée : le 21 Octobre 1940.

Le malade est conduit dans le service très agité. Il vient de passer 2 jours dans le même état chez lui, brisant la vaisselle et les meubles au cours de crises de fureur épouvantable.

Le malade, éthylique depuis plusieurs années, avait été hospitalisé dans le service il y a 2 ans pour une crise analogue.

A son arrivée, il présente une agitation marquée avec besoin de se déplacer sans cesse.

Gros tremblements des mains.

Il parle sans arrêt et d'une manière incohérente, il crie par moments en s'adressant à des gens qu'il croit autour de lui, se plaignant avec fureur « qu'ils veulent faire des expériences de physique sur lui ». Par contre, il ne reconnaît pas sa femme au moment où elle est avec lui, et aux questions de laquelle il ne peut répondre convenablement.

Examen du malade : bon aspect général, faciès vultueux. Température : 37°5. Pouls : 80.

Examen cardio-vasculaire : Cœur : bruits assourdis. T.A. : 17/10.

Examen pulmonaire : négatif.

Examen digestif : langue très saburrale. Pituites matutinales. Constipation habituelle. Pas d'hypertrophie hépatique.

Examen du système nerveux : réflexes sensitifs : normaux. Réflexes tendineux : rotuliens diminués, les autres sont normaux.

Sang : le 21 Octobre : B.W. : négatif. Urée : 0 gr. 68. Cholestérine : 1 gr. 49 °/₀₀.

Traitement : purge : eau-de-vie allemande, sirop de nerprun. Diète hydrique, puis régime lacto-végétarien. Autohémo : 8 injections. Acide nicotinique : 4 injections.

Le traitement par la vitamine PP est continué par comprimés : 6 par jour. Très grosse amélioration dès le 4e jour.

A cause de l'éthylisme prononcé et du taux élevé de l'urée sanguine on prolonge le séjour du malade jusqu'au 13 Novembre 1940.

Observation IX

M... Eugène, 34 ans, électricien.

Entrée : le 17 Février 1941.

Pas d'affections organiques ou psychiques dans les antécédents héréditaires ou personnels.

A l'âge de 28 ans, accident ayant provoqué une fracture de la base du crâne, fracture des côtes et fracture du maxillaire inférieur.

Depuis sa démobilisation, ne pouvant retourner chez lui en Alsace, le malade est anxieux. Le dimanche précédent, l'ennui étant plus fort que de coutume, il se livre à la boisson contrairement à son habitude. Il rentre chez lui, ivre et furieux, voulant tout briser, tout tuer. Sa crise nécessite l'intervention de la police qu'il maltraite et injurie, et c'est dans ces conditions que le malade entre à l'Hôpital.

A l'examen le lendemain : température, 38°.

Au point de vue digestif, pulmonaire et nerveux, rien à signaler. Pas de troubles de la sensibilité objective, pas de crampes.

Le malade se plaint seulement de céphalées sans localisations fixes qui se sont installées après son accident. Vertiges au moment de s'endormir, mais sommeil bon habituellement, ni cauchemard, ni rêves professionnels, ni zoopsies.

Traitement : acide nicotinique injectable. Deux jours après, le calme est tout à fait revenu. Le malade part le 22 Février 1941 et doit continuer le traitement par comprimés.

Observation X

G... Jean, 48 ans. Cultivateur.

Entrée : le 11 Mai 1941.

G... est un éthylique depuis longtemps, buvant journellement ses

3 litres de vin et rentrant très souvent ivre chez lui. Ses nuits étaient agitées avec zoopsies.

Il arrive à l'Hôpital en pleine crise de delirium tremens, avec une grosse agitation motrice, tenant des propos incohérents. Le comportement redevient bien normal au bout de 48 heures.

L'examen somatique et neurologique pratiqué à ce moment ne révèle rien d'anormal.

Sang : le 12 Mai 1941 : B.W. : négatif. Urée : 0 gr. 37 °/₀₀. Cholestérine : 2 gr. 30 °/₀₀.

Traitement : acide nicotinique en injections. En tout, 30 cgr., puis comprimés, 6 par jour, jusqu'à sa sortie le 21 Mai.

Observation XI

V... Achille.

Entrée : le 12 Mai 1927.

Le malade, amené par sa famille, présente une crise de delirium typique avec grosse agitation : tremblement, propos désordonnés, faciès vultueux, température à 39°, pouls 110.

L'examen somatique pratiqué le lendemain ne révèle rien d'anormal.

L'examen de laboratoire révèle : B. W. : négatif. Urée : 0,27 °/₀₀. Cholestérol : 1,98 °/₀₀.

Dès le lendemain, le traitement est institué avec Hépatrol injectable, acide nicotinique.

La guérison est obtenu en 3 jours, mais à l'agitation extrême que présentait le malade fait suite une inertie quasi absolue. Le malade reste toute la journée dans son lit, ne répondant qu'avec effort aux questions posées craignant que quelque chose de grave ne lui arrive, croyant toujours qu'on se moque de lui.

En raison de l'éthylisme ancien, on décide de poursuivre le traitement de cet accès mélancolique de la même façon que précédemment :

Hépatrol injectable, Acide nicotinique, comprimés 30 cgr. par jour. Hémédonine injectable.

15 jours après, le malade est considéré comme guéri. Il répond très convenablement et aimablement, menant avec ses camarades de salle une vie sociable. Quitte l'Hôpital de 27 Mai 1941.

Observation XII

C... Jeanne, 41 ans.

Possède un débit de boissons, c'est pourquoi nous la recevons souvent dans le service. En effet, elle fait un séjour à l'Hôpital Général en Novembre 1940, en Avril, en Mai et Août 1941, et c'est chaque fois dans le même état que nous la voyons : delirium avec gros onirisme.

Observation du 8 Mai 1941 :

Malade cyanosée, crie, gesticule, agitation nécessitant la camisole. Elle dit que son mari va la laisser. Elle voit des gens qu'elle appelle, à qui elle parle. Elle voit des bêtes, un crapaud en particulier qui monte sur elle et va la dévorer. Elle entend des orchestres, des chants par T.S.F.

A l'interrogatoire : anoréxie, pas de pituites, pas de crampes dans les mollets, zoopsies, onirisme professionnel.

A l'examen : bon état général, subictère des conjonctives, tremblement menu, foie perçu dans les grandes inspirations, grosses vergetures, réflexe rotulien très vif.

Traitement : dès son entrée : saignée de 200 cc^3. Purge. Acide nicotinique : 1 injection.

L'agitation et le délire cessent complètement dès le lendemain.

La malade repart le 11 Mai, après avoir reçu 3 injections d'acide nicotinique.

A noter :

Au cours des séjours précédents, le délire et l'agitation duraient plus longtemps. De même, lors de son retour en Avril, la malade n'ayant pas été traitée de suite, resta délirante durant 3 jours et tout rentra dans l'ordre dès la première injection d'acide nicotinique qu'on prolongea durant 8 jours. La malade n'est plus revenue depuis cette date.

Observation XIII (Mainzer et Krause)

Il s'agit d'un alcoolique de 37 ans, grand buveur de whisky.

A l'occasion d'une bronchite saisonnière banale, il fut pris de troubles gastro-intestinaux avec stomatite, intolérance et vomissements bientôt suivis de grands accidents confusionnels et délirants, accompagnés d'hallucinations visuelles terrifiantes et de tremblement malgré l'absence de polynévrite. Le traitement par les injections intraveineuses

et intramusculaires de vitamine B1 est institué en même temps qu'une thérapeutique par la scopolamine. Le résultat est nul et après 48 heures, confusion et agitation ont encore augmenté. On recourt alors à l'acide nicotinique administré par la voie buccale à la dose de 100 mgr, un jour, suivis de 500 mgr la nuit suivante. En 12 heures, le changement est impressionnant (most striking). Le patient qui n'avait pas dormi depuis 6 jours, s'endort pour plusieurs heures et, au réveil, se montre conscient, calme, boit et mange sans difficulté et ne présente plus désormais aucun trouble. En quelques jours, son poids qui avait beau coup diminué du fait de la déshydratation, a repris son chiffre normal.

Observation XIV (Auteurs roumains)

P. Tomescu, I. Cosmulescu et C. Daniel ont soigné un buveur d'habitude de 33 ans, atteint d'agitation psychomotrice avec mégalomanie, idées délirantes, impulsions violentes. Les auteurs voulant éprouver la sensibilité du malade à l'alcool, lui donnèrent une forte dose de potion de Todd, en même temps qu'ils injectaient de fortes doses de strychnine. Celles-ci n'empêchèrent pas une agitation extrême de s'établir et de s'accroître, en sorte qu'au bout de 4 jours, on dut remplacer ce traitement par l'acide nicotinique à doses croissantes. Le malade reçut par voie buccale et intramusculaire 400 milligrammes à 1 gramme par jour, en doses fractionnées. Une amélioration complète se produisit en 2 ou 3 jours et le malade put, quelques jours après supporter un dose d'alcool cinq fois plus forte sans faire d'accident.

A la suite de ce premier essai thérapeutique, les auteurs entreprirent le traitement de 10 malades atteints d'accidents alcooliques, aigus, subaigus ou chroniques.

Ils donnèrent 60 à 100 cgr. d'acide nicotinique, 1/3 de la dose étant administrée par voie intramusculaire et le reste pris en doses fractionnées par voie buccale.

7 de ces malades avaient un régime alimentaire équilibré.

Les 3 autres avaient un régime déficient.

Parmi ces malades, il en était un qui présentait de l'excitation psychomotrice avec hallucinations terrifiantes et phénomène de fausse reconnaissance. Tous ces symptomes disparurent en 2 jours de traitement. Les deux autres qui avaient un sommeil agité, avec des zoopsies terrifiantes, retrouvèrent le calme en 2 à 3 jours.

TROISIÈME PARTIE

CONCLUSION

Il résulte de l'étude précédente et de nos observations que :

1° Les éthyliques chez qui surviennent des accidents tels que delirium ou psychoses sont carencés en vitamines PP. La vitamine PP agit chez eux en rendant possible la synthèse des Coenzymes I et II.

2° La vitamine PP reud de grands services dans le delirium et les psychoses d'origine éthylique.

En effet :

1° Parmi nos 18 malades de la première période : Octobre 1939-Juillet 1940, aucun n'a reçu de vitamine PP :

— Le séjour à l'hôpital a été en moyenne de 18 à 20 jours.

— La durée des délires a été en moyenne de 6 à 9 jours.

— Le delirium persistait pendant 4 à 5 jours.

— Parmi nos 18 malades, 5 sont décédés, soit 27 %.

Les décès survenaient entre le 3e et le 7e jour de l'hospitalisation, occasionnés, soit directement par le delirium, soit par une complication pulmonaire, pneumonie le plus souvent.

2° Tous nos 32 malades de la deuxième période : Octobre 1940-Juillet 1941 n'ont pas été systématiquement traités par la vitamine PP :

Parmi les 11 délirants oniriques : 10 ont reçu de la vitamine PP.

Parmi les 21 Delirium : 13 ont reçu de la vitamine PP.

Pour ces malades traités :

— Le séjour à l'hôpital a été en moyenne de 15 à 20 jours.

— La durée des délires a été en moyenne de 3 à 5 jours.

— Le delirium persistait pendant 2 à 3 jours.

— Parmi ces malades traités, nous n'avons eu aucun décès ni aucune complication pulmonaire.

Durant toute cette période, Octobre 1940-Juillet 1941, sur les 32 malades entrés dans le service, 2 seulement sont morts. Ils étaient arrivés dans un état de delirium très sérieux. Ils sont décédés sans traitement, le lendemain de leur arrivée.

De plus, parmi nos malades traités, nous n'avons jamais eu de récidive. Reconnaissons qu'il n'y a peut-être pas dans ce fait la seule influence de notre thérapeutique. nos malades ont bénéficié d'une façon heureuse — à cause des circonstances actuelles, — de la raréfaction des boissons alcoolisées. Souhaitons alors que les nouvelles lois anti-alcooliques fassent que, désormais, nous appliquions notre traitement le moins souvent possible, car dans ce domaine de la pathologie, plus qu'en tout autre, mieux vaut prévenir que guérir.

Une autre conclusion peut être tirée de notre travail. L'amide nicotinique diminue, semble-t-il, l'action de l'alcool sur le système nerveux, en particulier sur sa disposition à réagir à l'intoxication alcoolique par des accidents psychiques. Un vieil alcoolique ainsi traité par l'amide nicotinique pourra persévérer dans son intoxication par l'usage habituel sans être arrêté par le signal d'alarme de la psychopathie, qu'il s'agisse d'ivresse, de delirium tremens ou d'autres manifestations cérébrales, tout en risquant les autres complications viscérales de l'intoxication alcoolique.

Clermont-Ferrand, le 8 Juin 1943.

Vu : Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,
André FORSTER.

Clermont-Ferrand, le 9 Juin 1943.

Vu et Permis d'Imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
A. DANJON,
Vice-Président du Conseil de l'Université.

Vu : Le Président,
GELMA.

BIBLIOGRAPHIE

Nous reproduisons ici, non pas toute la bibliographie des travaux se rapportant à la vitamine PP, mais simplement les articles, revues, travaux ayant trait plus particulièrement à la vitamine PP dans ses rapports avec l'alcoolisme.

On trouvera pour le reste une bibliographie des plus complète dans le livre de MM. Justin Besançon et Lwoff : « Vitamine antipellagreuse et Avitaminoses nicotiniques ». Masson et C^ie^, Editeurs, 1942.

Axelrod-Gordon et Elvehjem. — Rapport entre la consommation diététique d'acide nicotinique et la teneur du sang en coenzyme I. *The Am. J. of the Med. Sc.,* 199, 5, 1940, 697.

Babonneix L. — Ce qu'il faut savoir de la vitamine PP. *Gaz. des Hôp.,* 1939, 75-76, 1252.

Ballif L., Lwoff A., Querido A. et Ornstein L. — La nicotinamidémie chez les pellagreux. *C. R. Soc. Biol.,* 139, 13, N° 20, 903.

Bandier E. et Hald J. — Une réaction colorimétrique pour l'analyse quantitative de l'acide nicotinique. *Labor. Biochimique de Copenhague,* 14 Décembre 1938.

Bernard A. — Vitamines et tube digestif. *J. Sc. Méd. Lille,* 1940, 8, 157.

Bickel G. — Alcoolisme chronique et pellagre révélés par une insolation accidentelle. *Schw. Med. Woch.,* 1938, 68, 42, 1159.

Bills C. E., Mac Donald F. G. et Spies T. D. — Action antipellagreuse de l'acide pyrazine 2-3 dicarboxylique et de l'acide pyrazine monocarboxylique. *Southern Med.,* 139, 32, 793, 890.

Birch T. W., Gyorgy P. et Harris L. J. — Vitamin B2 complexe : differenciation of antiblacktongue and « P.P. » factore from lactoflavin and vitamin B6 (so called « Rat Pellagra » factor). *Biochem. J.,* Déc. 1935, 29, 2830.

Bogart C. N. — Nicotinic acid in the treatment of pellagra. Report in case of marked dementia. *J.A.M.A.,* 1938, 111, 7, 613.

Boulin R., Justin Besançon et Geffroy. — Les porphyrinuries. *La Médecine,* 10, 1939, 509.

Boulin R., Justin Besançon L., Nepveux F. et Geffroy Y. — Un cas de coproporphyrinurie traité par l'amide nicotinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris,* 1939, 10, p. 474.
Sur un cas d'uroporphyrinurie traité par l'amide nicotinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, 10, 480.

Bricout V. — Le métabolisme de la vitamine nicotinique. Les avitaminoses nicotiniques. Thèse, Paris, 1940. Librairie Le François.

Cachera. — A propos du traitement des aphtes récidivants de la bouche. Action de la vitamine PP. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1939, 10, 472. Séance du 17 Mars.

CARNOT P. et GAEHLINGER H. — La pathologie digestive en 1939. *Paris Médical,* 1939, 13, 265.

CASTELLANI A. — Le Béribéri pellagroïde. *J. Of. Trop. Med. and Hyg.,* 1938, 41, 294.

CHEN K. K., ROSE Ch. L. et ROBBINS. — Toxicité de l'acide nicotinique. *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.,* 1938, 38, 241.

CUNY L., GAYET-HALLION T. H. et QUIVY D. — Sur l'effet circulatoire chez le chien, des injections intraveineuses d'acide nicotinique (vitamine PP). *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 134, 7, 416.

COULEON H. et M. — Accès aigus et subaigus de l'alcoolisme chronique et avitaminose B. *Gaz. des Hôp.,* 1941, 11, 12, 109.

CLECKLEY H. M., SYDENSTRICKER V. P. et GEESLIN L. E. — Nicotinic acid treatment of atypical psychopatic states associated with malnutrition. *J.A.M.,* 112, N° 21, p. 2107, 1939.

MCM. CREA. — The toxicity and certain pharmacology actions of nicotinic acid. *Journ. Pharm. exp. Ther.,* 1938, 63, 25.

DANN W. J. — Possible clinical signifiance of factors of the vitamin B2 complex other than nicotinic acid. *Am. J. of Trop. Med.,* 1939, 19, 219.

ELVEHJEM C. A. — L'acide nicotinique dans la nutrition. *Annals of internat. Medicine,* 1939, 13, 225.
Relation of nicotinic acid to pellagra. *Physiological Reviews,* 1940, 20, 249.

ELVEHJEM, MADDEN, STRONG et WOOLEY. — Isolement et identification du facteur antiblacktongue. *J. Biol. Chem.,* 1938, 123, 137-148. *Bull. Soc. Chim. Doc.,* 1938, 12, 777.
Actiology of pellagra and the nutritive value of maize. *Lancet.,* 1, 2, 8é6, 1938.

ELVEHJEM, MADDEN, STRONG et WOOLEY. — Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine blacktongue. *Journ. Amer. Chem. Soc.,* 1937, 49, 1767. *Bull. Soc. Chim. France,* 1938.

EULER et SCHLENK. — Acide nicotinique et coenzymase dans le sang. *Klin. Woch.,* 1939, 1109, N° 33.

FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, LWOFF et QUERIDO. — La nicotinamidémie au cours des maladies du foie. Sa diminution en rapport avec l'insuffisance hépatique. *Société Médic. des Hôp. de Paris,* 1939, 24, 1111.

FRONTALI et FERRARI. — La forme nerveuse de la pellagre traitée par l'acide nicotinique. *Minerva Médical,* 1938, 29, 32, 133. *J.A.M.A.,* 1938, p. 1703, Vol. III, N° 18.

GOLDBERGER J. et SEBRELL W. H. — The blacktongue preventive value of ninot's extract. *Public Health Rep.,* 1930, 45, 3064.

GOLDBERGER J. et WHEELER C. A. — Experimental black tongue of dogs and its relation to pellagra. *Public. Health. Rep.,* 1928, 43, 1385.

GOLDBERGER J., WHZZLZE X. C. A., LILLIE et ROGERS L. M. — A further study of butter, fresh beef and yeast as pellagra preventives with consideration on the relation of factor P.P. of pellagra (and black tongue of dogs) to vitamin B. *Public. Health. Rep.,* 1926, 41, 297.
A further of experimental black tongue with special reference to the black tongue preventive in yeast. *Public Health Rep.,* 1928, 43, 657.

GOLDBERGER J. et TANNER W. F. — A study of the treatment and prevention of pellagra : experiments showing the value of fresh meat and of milk the therapeutic failure of gelatin and the preventive failure of butter and of cod liver oil. *Public Health. Rep.,* 1924, 39, 87.

INBONA. — Etude clinique des avitaminoses nicotiniques. Thèse, Paris, Louis Arnette, Libraire, 1941.

INBONA A. M. — Etude clinique des avitaminoses nicotiniques. Thèse, Paris, 1941. Librairie Louis Arnette.

JAUSION. — Discussion du travail de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ et SIKORAV : Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1939, 8, 367.

JOLLIFFE N., BOWMAN K. M., ROSENBLUM L. A. et FEIN H. D. — Nicotinic acid deficiency encephalopathy. *J.A.M.A.*, 1940, 114, 4, 307.

JOLLIFFE N. H. — Altérations of menta land emotional processes by vitamin deficiency. *Read at the Meetings of the Assoc. for Research in nervous and mental diseases*, NewYork, 1938, 19, 144, 1933.

JUSTIN BESANÇON L. — Les vitamines et avitaminoses nicotiniques. *Synthèse*, N° 9-10, 1939, p. 28.

JUSTIN BESANÇON et INBONA. — Vitamines et avitaminoses nicotiniques (Vitamines et avitaminoses PP). *Les Fiches de Pratique Médicale*, 1940, Janvier.

JUSTIN BESANÇON, LWOFF, QUERIDO et INVONA. — Etude sur le taux de l'amide nicotinique dans le sang à l'état pathologique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 25, 217.

JUSTIN BESANÇON. — Vitamine PP. Le rôle métabolique de l'acide nicotinique. *La Presse Médicale*, 1939, 47, 241-346.

JUSTIN BESANÇON. — Le domaine clinique de la vitamine PP. *Bull. et Mém. Soc. de Méd.*, 1939, 4, 119.

JUSTIN BESANÇON L. et INBONA. — La vitamine nicotinique en thérapeutique. *Paris Médical*, 1940, 44-45, 512.

JUSTIN BESANÇON et LWOFF. — Vitamine antipellagreuse et avitaminose nicotinique. Masson et Cie, édit., 1942.

KARRER P. et STARE F. J. — N-Alkyle-o-dihydro-nicotinsaureamide. *Helv. Chim. Acta.*, 1937, 20, 418-423. *Ber. ges. Physiol.*, 1938, 102, 175.

KLAUSS UNNA. — Etude sur la toxicité et la pharmacologie de l'acide nicotinique. *The J. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1939, 65, 1, 95.

LEVY VALENSI, JUSTIN BESANÇON, TILITSCHEEF et KOOTZ. — A propos d'un cas de polynévrite éthylique. Disparition des réflexes malgré un sevrage d'alcool. Réapparition de ceux-ci par la vitaminothérapie B1 et l'hépatothérapie. *La Semaine des Hôp. Paris*, 1er Octobre 1938.

LWOFF A. et QUERIDO A. — La spécificité de l'acide nicotinique, facteur de croissance pour B. Proteus. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 14, 1569.

LWOFF A., QUERIDO A., DIGONNET L. et GARNIER (Mlle). — La nicotamidémie chez les femmes gravides. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 900.

LWOFF A. et LWOFF M. — Studies on codeshydrogenases. I. Nature of growth factor. *Proc. Roy. Soc. London.* s. B., 122, 352, 1937. II. Physiological function of growth factor V. p. 360.

LWOFF A. et LWOFF M. — Sur la nature du facteur V. *C. R. Ac. d. Sc.*, 1936, 203, 520.

LWOFF A. et QUERIDO A. — Dosage de l'amide et de l'acide nicotinique au moyen du test Proteus. Principe de la méthode. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 34, 1039.

MAINZER F. et KRAUSE M. — L'acide nicotinique dans le traitement du delirium tremens. *British Med. Journ.*, 1939, 2, 41oL, p. 331-332. N° 4101.

MAY. — The use of nicotinic acid in vitamin deficiency psychoses associated with alcoolism. *Medical Record*, 1939, 162.

MELLANBY E. — Aspect neurologique des avitaminoses dans leur rapport spécial avec le système nerveux périphérique. Song. Neur. Intern. Copenhague, 1939, 21-2. Août. *Gazette des Hôp.*, 1940, N° 7-8, p. 61.

MERLE E. et LARPENT. — Béri-béri cardiaque alcoolique (asystolie avec anarsaque chez un jeune alcoolique, efficacité de la vitaminothérapie B). *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1939, 24, 1098.

MONNERET P. — Avitaminose PP et acide nicotinique. *Le Progrès Médical*, 10, 1939, p. 352.

MORELL. — Ressemblance de propriétés entre les vitamines et l'acide-amide nicotine. *Deut. Med. Woch. An.*, 65, 1939, 1126.

Mouriquand G. — Carences multiples. La pellagre. *Pratique Médic.-Chirurg.*, 3e édit., 1, 1020.

Pellagre. Dystrophie par avitaminose P ou B2 ou B6. *Encyclopédie médico-chif.*, 1936, 10, 545.

Nitzulescu J. — La thérapeutique de la pellagre. *Rapport au 25e Congrès Français de Méd.*, 1938, 248 (Masson, Edit.).

Pagniez Ph. — Le traitement des accidents délirants alcooliques par l'acide nicotinique. *La Presse Médicale*, N° 97-98, 27 Décembre 1939.

Pagniez Ph. et Varay. — Deux nouvelles vitamines : la vitamine P et la vitamine K. *La Presse Méd.*, 1938, 85, 1486.

Pehu et Boucomont J. — Sur l'acrodynie infantile. *Le J. Méd. Lyon*, 1940, 483, 65.

Porje. — Méthode de dosage de l'acide nicotinique dans l'urine. *Nordixk Medicin*, 1939, T. 2, 15, 1108.

Querido A., Albeaux, Fernet et Lwoff. — La nicotinamidémie normale et pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 132, 182.

Querido A., Lwoff et Lataste C. — Le dosage de la nicotamide dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 14, 1580.

Quiquandon et Laubry. — La lutte sociale et thérapeutique contre l'alcoolisme. *Revue de Diététique*, Mars 1942.

Randoin (Mme L.) et A. Rossier. — Régimes, vitamines et équilibre alimentaire. Baillère, Edit., 1942.

Richet Ch. — Carences alimentaires et pathologie interne. *La Presse Méd.*, 1939, 97, 1777.

Ritsert. — Dosage qualitatif de l'acide nicotinique et de l'acide amide nicotinique dans l'urine, dans les tissus et dans le sang. *Klin. Woch.*, 1939, 27, 934.

Roger, Paillas, Boudouresques et Schachter. — Sur un cas de porphyrinurie chronique avec manifestations mentales à type de fugues. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 24, 1145.

Les porphyries ou porphyrinopathies. Etude clinique et pathogénique. *Gaz. des Hôp.*, 1939, 60, 1021 et N° 58, p. 989.

Sebrell. — Le rôle des vitamines dans la prévention et le traitement de la pellagre. *J.A.M.A.*, 110, 1938, 1665.

Sebrell et Butler. — Réaction à l'administration orale d'acide nicotinique. Tje *J.A.M.A.*, 111, 1938, 2286.

Shattuck. — Insuffisance alimentaire et système nerveux. *J.A.M.A.*, 1938, 48, 39.

Sigwald J. — Les vitamines et le régime des restrictions. *Gaz. Méd. de France*, 1941, 1, 23.

Spies, Bean et Stone. — The treatment of subclinical and clinic pellagra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide, and sodium nicotinate with special references to the effect on mental symptoms. *J.A.M.A.*, 1938, 111, 584.

Spies, Waljer et Woods. — La pellagre chez le nourrisson et l'enfant. *J.A.M.A.*, 1939, 113, 16, 1481.

Spies, Aring, Gerpern et Bean. — Les symptômes mentaux de la pellagre, leur traitement par l'acide nicotinique. *Am. J. of. Med. Sc.*, 1938, 196, 461.

Stepp W. et Diehl F. — Further observations on interrelations between sympathetic endocrin system and vitamn economy. *Med. Klin.*, 1940, 36, 296. *J.A.M.A.*, 1940, 114, 2513.

Swaminathan. — Une méthode colorimétrique de dosage de l'acide nicotinique dans les aliments. *Nature*, 1938, 141, 830. *Bull. Soc. Chim.*, 1939, fasc. 1, 65.

P. Tomescu, L. Cosmulescu et C. Daniel. — Nicotinic acid in therapy of acute and chronic alcoholic intoxication. *Romania Med.*, 18, 125-126, Juin 1940.

VASILE B. — Recherches expérimentales sur l'action hémopoiétique de l'acide nicotinique. *La Pediatre,* 1940, fasc. 4, 243-259. *Presse Méd.,* 1940, 68-69, 87.

VILLARET, JUSTIN BESANÇON et KLOTZ. — Les possibilités et les limites du traitement vitaminique dans la polynévrite alcoolique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris,* 1939, p. 13.

Rôle du déséquilibre alimentaire en vitamine B1 dans certaines manifestations de l'alcoolisme, autres que la polynévrite. *Buul. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, p. 1332.

Le problème de la polynévrite alcoolique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1936, N° 24, p. 1162.

VILLARET, JUSTIN BESANÇON et INBONA. — Les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique (en dehors de la pellagre). *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 619. *Presse Médicle,* 1940, 77-78, p. 800.

Le démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. *Soc. Méd. des Hôp. Paris,* 1940, 77-78, 800.

VILLARET, JUSTIN BESANÇON, KLOTZ et SIKORV. — Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. *Bull. et Méd. Sc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, 8, 367.

VILLARET, JUSTIN BESANÇON et INBONA. — Les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique (en dehors de la pellagre). *Les Echos de la Médecine,* Janvier 1941.

VILTER S. P., SPIES T. D. et MATHEWS A. P. — L'absence de l'acide nicotinique dans l'urine des individus atteints de la pellagre et méthode pour son appréciation quantitative. *J. Amer. Chem. Soc.,* 1938, 60, 631-732. *Ann. Chim. Anal.,* 1939, 21, 101.

WOOLEY D. W., STRONG F. M. et MADDEN. — Action curative des dérivés de la pyridine vis-à-vis du « Black-tongue » du chien. *J. Biol. Chem.,* 1938, 123, 131. *B.S.C. Doc.,* 1938, 10, 620.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.

INTRODUCTION 11

PREMIÈRE PARTIE 13

CHAPITRE PREMIER 13

Historique 13

CHAPITRE DEUXIÈME 17

Chimie de l'acide et de l'amide nicotiniques 17

La vitamine PP et ses dérivés dans le sang 19

La vitamine PP et ses dérivés dans l'urine 22

CHAPITRE TROISIÈME 25

Pathogénie des lésions dans les intoxications alcooliques 25

Mode d'action de la vitamine PP 27

DEUXIÈME PARTIE 29

Observations 29

TROISIÈME PARTIE 41

Conclusions 41

BIBLIOGRAPHIE 43